

TARTU ÜLIKOOL  
LOODUS- JA TÄPPISTEADUSTE VALDKOND  
Keemia instituut

Ruti Kirikmäe

2,6-DIOKSABITSÜKLO[3.3.0]OKTAANI 4,8-DIASENDATUD DERIVAATIDE  
TUUMAMAGNETRESONANTSSPEKTRITE ENNUSTAMINE  
VABAVARALISTE TARKVARADE JA ANDMEBAASIDE ABIL

Bakalaureusetöö keemia erialal (12 EAP)

Juhendaja: Lauri Toom, PhD

Tartu 2017

# Sisukord

1 Töös kasutatavad lühendid .....	4
2 Sissejuhatus .....	5
3 Kirjanduse ülevaade .....	6
3.1 Tuumamagnetresonantsspektroskoopia .....	6
3.1.1 Keemiline nihe .....	7
3.1.2 Solvendi valik.....	8
3.1.3 Sidestuskonstant .....	9
3.1.4 Enamlevinud mõõtmised struktuurianalüüsiks .....	10
3.2 2,6-Dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani 4,8-diasendatud derivaadid.....	12
3.3 Spektrite ennustamine .....	14
3.3.1 Empiiriline valem.....	14
3.3.2 Karplusi võrrand.....	15
3.3.3 Ennustamiseks kasutatavad algoritmid .....	15
3.3.4 Spektrite ennustusprogrammid.....	16
4 Eksperimentaalne osa.....	19
4.1 Kasutatav aparatuur ja töövahendid .....	19
4.2 Valimi moodustamine .....	20
5 Tulemused ja arutelu .....	22
5.1 Isosorbiid .....	22
5.2 Isomanniid .....	23
5.3 Isoidiid.....	24
5.4 Isosorbiidi dimetüüleeter.....	25
5.5 Isosorbiidi ditosülaat .....	27
5.6 Isoidiidi dikloriid.....	28

5.7 Isoidiidi dibromiid.....	29
5.8 Isomanniidi diatsetaat.....	31
5.9 Diketoon.....	32
5.9 Kokkuvõte ennustatud spektritest .....	33
6 Kokkuvõte .....	37
7 Summary .....	38
8 Kasutatud kirjandus.....	39
9 Lisad.....	41

# 1 Töös kasutatavad lühendid

$\text{CDCl}_3$  – deutereeritud kloroform

COSY – korrelatsioonispektroskoopia

DEPT-135 – pulsijärjestus, mis võimaldab määrata, kas süsiniku küljes on paaris- või paaritu arv vesinikke

$\text{DMSO-d}_6$  – deutereeritud dimetüülsulfoksiid

FID – vaba induksiooni hääbumine (*Free Induction Decay*)

HMBC – mitme sideme kaugusel paiknevate heteroaatomite korrelatsioonispektroskoopia

HOSE kood – molekuli sfäärideks jaotamisel põhinev ennustusalgoritm (*Hierarchically Ordered Spherical description of Environment*)

HSQC – ühe sideme kaugusel paiknevate aatomite korrelatsioonispektroskoopia

II – isoidiid

IM – isomanniid

IS – isosorbiid

$J$  – sidestuskonstant

NOESY – tuuma Overhauseri efekti spektroskoopia

PERCH MMS – töös kasutatud spektrite ennustusprogramm (*Molecular Modeling System*)

SPINUS – töös kasutatud spektrite ennustusprogramm (*Structure-based Predictions In Nuclear magnetic resonance Spectroscopy*)

TMR spektroskoopia – tuumamagnetresonantsspektroskoopia

TMS – tetrametüülsilaan

## 2 Sissejuhatus

Tuumamagnetresonantsspektroskoopia (TMR spektroskoopia) on keemilise analüüsi jaoks võimas tööriist. Seda kasutades on võimalik teha kindlaks näiteks uuritava aine struktuuri ja puhtust, kontrollida reaktsiooni kulgu. Uute ainete sünteesil kasutatakse TMR spektreid, et kontrollida, kas saadud produkt vastab väljapakutud struktuurile.

Käesolevas töös on vaatluse all 2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani 4,8-diasendatud derivaadid. Kõige tuntumad neist derivaatidest on 4,8-dihüdrosü-2,6-dioksaibitsüklo[3.3.0] oktaanid ehk bitsükliliste suhkrualkoholid isosorbiid, isomanniid ja isoidiid. Neist kõige levinumat, isosorbiidi, saadakse näiteks sorbitooli dehüdreerimise tulemusena. Kõige vähemlevinud on isoidiid, sest aine sünteesi lähteühendeid on keerukas saada.

Antud töö eesmärgiks on uurida erinevaid TMR spektrite ennustusprogramme ning lasta neil ennustada valimisse kuuluvate ühendite vesinikspektreid. Kogutud andmete põhjal saab võrrelda olemasolevate ainete reaalselt mõõdetud spektrite infot ennustatud väärtustega ning uurida tulemuste kokkulangevust.

## 3 Kirjanduse ülevaade

### 3.1 Tuumamagnetresonantsspektroskoopia

Tuumamagnetresonantsspektroskoopia (TMR spektroskoopia) võimaldab kindlaks teha nii uuritava ühendi struktuuri kui ka kinnitada väljapakutud struktuurivalemit. Sellega TMRi võimalused ei piirdu, uurida saab näiteks ka ainete puhtust, valkude struktuuri, reaktsiooni kineetikat. TMR spektroskoopia saab jagada kaheks: üks osa tegeleb tahkiste uurimisega (*solid-state* NMR), teine osa aga spektrite mõõtmisega lahustest (*liquid-state* NMR). Käesolev töö keskendub ainult *liquid-state* TMR spektroskoopiale.

Selleks, et saaks mõõta soovitud ühendi mingi elemendi TMR-spektrit, peab tegemist vastava elemendi korral olema tegemist magnetiliselt aktiivse tuumaga. See tähendab, et tuuma spinnkvantarv peab olema  $I \geq \frac{1}{2}$ . Kui spinnkvantarvu väärtus on  $I = 0$ , siis loetakse vastav aatomituum mittepöörlevaks ning magnetiliselt mitteaktiivseks. Kui  $I = \frac{1}{2}$ , siis loetakse vastav tuum pöörlevaks keraks, kui spinnkvantarvu väärtus on veelgi suurem, siis pöörlevaks ellipsoidiks, aga ka kvadrupoolseks tuumaks. Asetades laenguga magnetiliselt aktiivse aatomituum magnetvälja, tekib selle pöörlemisel magnetmoment. [2,3]

Tuumade energeetiliste olekute arv on väljendatav valemiga  $2I + 1$ , kus  $I$  on spinnkvantarv ning sellest tulenevalt on võimalikud olekud  $-I, -I + 1, -I + 2, \dots, I - 1, I$ . Kui  $I = \frac{1}{2}$ , siis saab vastav tuum olla kahes olekus -  $-I$  ja  $I$  ehk  $-\frac{1}{2}$  ja  $+\frac{1}{2}$ . Oluline on märkida, et negatiivsem väärtus on kõrgema energiaga. [3]

Energeetiliste olekute energiatega erinevus  $\Delta E$  sõltub tuumade güromagneetilisest konstandist  $\gamma$  ja magnetvälja tugevusest.  $\Delta E = \gamma \hbar B_0$ . Mida tugevam on magnetväli  $B_0$ , seda suurem on erinevate olekute energiatega erinevus. Güromagneetiline konstant on iga tuuma jaoks erinev ning see näitab, mis sagedusel tuuma saab mõõta teatud magnetvälja tugevuse juures ning iseloomustab tuuma magnetiliste omaduste tugevust.  $\hbar$  on Planck'i taandatud konstant ( $\hbar = \frac{h}{2\pi}$ ). [2,3]

Tasakaalulises olekus kirjeldab Boltzmanni jaotusseadus tuumade jaotust energeetiliste olekute vahel. Sellest tuleneb, et madalam energiatase on tihedamalt asustatud, aga erinevus ei ole

märkimisväärne. Tuumad mõlemal energiatasemel pretsesseerivad ümber z-telje, nende magnetmomentide summeerimisel saadakse magnetisatsioonivektor M. x- ja y-telgede summaarse magnetisatsiooni võib lugeda nulliks. [2]

TMRi eksperimendi käigus rakendatakse lisaks magnetväljale  $B_0$  ka teist magnetvälja  $B_1$  ehk elektromagnetlainete pulssi, mille sagedus katab kõikide vastava aatomi tuumade resonantssagedused. Seejärel toimub magnetmomendi pöördumine nurga võrra, mis sõltub nii pulsi kestusest kui ka selle võimsusest. Kui teise magnetvälja sagedus vastab selle mõõdetava tuuma Larmori sagedusele, toimub üleminek – madalamal energiatasemel olevad tuumad saavad piisavalt energiat, et minna üle kõrgemale tasemele, aga ka kõrgema energiataseme tuumad võivad üle minna madalamasse olekusse, sealjuures energiat emiteerides. Teise magnetvälja  $B_1$  vektor on suunatud x-telje suunas ning mõjutab z-telje magnetisatsiooni y-telje suunas. Teatud aja vältel pretsessiooni tulemusel taastub algne olek, mida mõõdetakse magnetisatsioonivektori y-teljelise komponendi hääbumise kaudu. Seda nimetatakse vaba induksiooni hääbumiseks (FID), millest saadakse läbi Fourier' teisenduse spekter. [2]

Kõige levinum on  $^1\text{H}$  ja  $^{13}\text{C}$  spektrite mõõtmine, sest nende elementide osakaal erinevates orgaanilistes ühendites on suurim. Mõlemad isotoobid on ka spinnkvantarvuga  $\frac{1}{2}$ , mis teeb nende spektrite mõõtmise ning hilisema interpreteerimise mugavamaks võrreldes kvadrupoolsete tuumadega. Veel mõõdetakse tihti ka  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$ ,  $^{31}\text{P}$  spektreid, sest ka neil on spinnkvantarv  $\frac{1}{2}$ . Võimalik on mõõta ka kvadrupoolsete tuumade spektreid, kuid nende kiire relakseerumise tõttu ei pruugi olla kõiki lõhenemisi spektris näha [2].

### 3.1.1 Keemiline nihe

Erinevate spektromeetritega mõõdetud spektrid teeb võrreldavaks keemiline nihe. Erinevatel sagedustel kiiritamise tulemusena saadud resonantssagedus on võrreldav, sest keemiline nihe avaldub kui  $\delta = \frac{\text{resoneerimissagedus (Hz)}}{\text{kiiritamisagedus (MHz)}}$ . Keemiline nihe väljendab resoneerimissageduse erinevust nullpunktist ning on dimensioonita suurus, mille ühikuks on ppm. See tuleneb jagatisest Hz/MHz ning väljendab miljondikku. Esmapilgul võib TMR spekter tunduda harjumatu, sest skaala väärtused kasvavad paremalt vasakule. [2]

Keemiline nihe väljendab tuumade resoneerimist võrdluses standardiga. Erinevate elementide jaoks on valitud erinevad võrdlusühendid, mida arvestatakse spektri nullpunktina. Näiteks vesiniku

ja süsiniku jaoks on standardina kasutusel tetrametüülsilaan  $(\text{CH}_3)_4\text{Si}$ , mille vesiniku- ja süsinikuaatomite ümber on küllalt kõrge elektrontihedus. See näitab, et tuumad on hästi varjestatud ning resoneerivad madalal sagedusel. Kui peaks juhtuma, et mõni aatom on veelgi paremini varjestatud, tekib negatiivne keemiline nihe. Lisaks on sisestandardi kasutamine oluline, et muuta spektrid võrreldavaks. Kui sisestandardit ei kasutata, on võimalus kalibreerida spekter solvendi jääksignaali järgi. [2,3]

Mida vähem on tuumad elektronide poolt varjestatud, seda kõrgemal sagedusel nad resoneerivad ning seetõttu on ka keemiline nihe kõrgem. Näiteks metüülrühma prootonid on paremini varjestatud kui aldehüüdrühma vesinik ning seetõttu on metüülrühma vesinike keemiline nihe madalam kui aldehüüdrühma vesinikul. Samuti mõjutavad keemilist nihet erinevad asendajad. Elektroakseptorsed rühmad tõmbavad elektrontihedust enda poole, -donoorsed aga lükkavad endast eemale. See mõjutab tuumade varjestatust, mis avaldub keemilise nihke väärtuse muutumisega. Näiteks metaani vesinike keemiline nihe on  $\delta = 0,23$ . Kui üks vesinik asendada klooriga, tõuseb vesinike keemilise nihke väärtus –  $\delta = 3,05$ . Kui asendada veel vesinikke klooriga, tõuseb allesjäänud vesinike keemiline nihe veelgi. See tähendab, et elektroaktseptorsed rühmad tõstavad keemilist nihet. [2,3]

### 3.1.2 Solvendi valik

TMR spektrite mõõtmisel on oluline kasutada proovi lahustamiseks deutereeritud solvante. Oluline põhjus seisneb selles, et enamik solvante sisaldab vesinikku, mis vesinikspektri mõõtmisel annab väga intensiivse piigi, sest kasutatava lahusti kogus võrreldes uuritava ainega on kordi suurem. Teisalt annab deutereeritud solvent võimaluse kasutada seda magnetvälja sageduse ühtlasena hoidmisel.

Solvendi valikul on oluline jälgida, kas selle kasutamine võib soodustada prootonvahetust. Liikuvateks vesinikeks on näiteks OH-rühma vesinik ja  $\text{NH}_2$ -rühma vesinik. Kui kasutada solvendina deutereeritud vett, võib OH-rühma vesinikust tulev signaal kaduda, sest toimub vahetusreaktsioon:  $\text{D}_2\text{O} + \text{R} - \text{OH} \leftrightarrow \text{HDO} + \text{R} - \text{OD}$ . Reaktsioon on pöörduv ning selle toimumiskiirus sõltub olulisel määral temperatuurist: mida kõrgem temperatuur, seda kiirem reaktsioon ja vastupidi. Kõrgemate temperatuuride juures peaks olema liikuva prootoni piiki näha täielikult, kuid madalamatel temperatuuridel võib see „sulanduda“ üheks singletiks. [2,3]



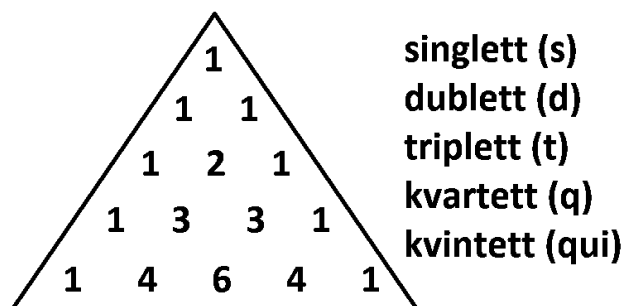
### 3.1.3 Sidestuskonstant

Kui kõik sama elemendi aatomid resoneeriksid samal sagedusel, ei oleks TMR spektroskoopiast kasu. Et tuumade „ümbrus“ on erinev, võimaldab see neid eristada, sest erinevad asendajad ning aatomite paiknemine molekulis mõjutab resoneerimissagedust. Sidestuskonstant  $J$  (Hz) (ka spinn-spinn vastasmõju,  $J$ -lõhenemine) näitab, kui tugevalt tuumade spinnid üksteist mõjutavad. See ei sõltu magnetvälja  $B_0$  tugevusest, vaid ainult tuumade omadustest. [2,3]

Aatomituumad saavad olla nii keemiliselt kui ka magnetiliselt ekvivalentsed. Keemiline ekvivalentsus esineb sama aatomi tuumade vahel, mis on teisendatavad sümmeetriateisenduste abil. Magnetiliselt ekvivalentsed on keemiliselt ekvivalentsed tuumad, millel on kõik sidestuskonstantide väärtused samad. Keemiliselt ekvivalentsetel tuumadel on ka sama keemiline nihe ning üksteist nad ei lõhesta. [2]

Spinn-spinn vastasmõju saab jagada kaheks – otsene ja kaudne. Otsene vastasmõju toimub läbi ruumi, kaudne aga läbi keemiliste sidemete. Kaudselt põhjustatud vastasmõju väljendatakse sidestuskonstandi kaudu kujul  ${}^nJ_{AB}$ , kus  $n$  näitab, mitu keemilist sidet eraldab üksteist lõhestavaid tuumi  $A$  ja  $B$ .  ${}^1J$  puhul on tuumad üksteisega seotud läbi ühe sideme, näiteks süsinik ja selle küljes olev vesinik. Tihti pole seda lõhenemist näha ei  ${}^1H$  ega  ${}^{13}C$  spektris, sest süsinik esineb enamasti  ${}^{12}C$  isotoobina, mis pole magnetiliselt aktiivne ning süsiniku spektrit mõõdetakse enamasti nii, et vesinikest tulenevaid lõhenemisi seal näha ei olegi. Kahe sideme kaugusel paiknevate tuumade lõhenemist nimetatakse ka geminaalseks lõhenemiseks.  ${}^2J_{HH}$  lõhenemine saab toimuda ainult sellisel juhul, kui vastavad vesinikud on sama süsiniku küljes ning mitteekvivalentsed. Kolme sideme lõhenemist kutsutakse ka vitsinaalseks lõhenemiseks. On võimalik ka kauglõhenemine, kus  $n \geq 4$ . Seda on näha näiteks asendatud benseeni spektrites. [6]

Sidestuskonstandi väärtust on võimalik mõõta spektrist lõhenemise tulemusel tekkivate multipllettide kaudu. Üldjuhul kirjeldab signaali multiplletsust valem  $2nI + 1$ , kus  $n$  on tuuma lõhestavate ekvivalentsete naabertuumade arv ning  $I$  nende tuumade spinnkvantarv. Näiteks kui süsinikku lõhestab kaks vesinikku, oleks selle signaali multiplletsus  $2 \cdot 2 \cdot \frac{1}{2} + 1 = 3$  ja signaali kuju tripllett. Saadud multiplleti komponentide intensiivsust väljendab Pascali kolmnurk (Joonis 1). [7]



**Joonis 1.** Pascali kolmnurk väljendab multipli kuju sõltuvalt lõhestavate tuumade arvust

Sidestuskonstandi väärtused sõltuvad erinevatest komponentidest. Seda mõjutavad sideme pikkused ja nurgad, kahetahulised nurgad aatomite vahel,  $\pi$ -sidemete olemasolu, asendajad, hübridisatsioon. Lõhenemist on näha juhul, kui sobiv spinnide olek on tagatud ajaks, mis on pikem kui vastava lõhenemise pöördväärtus ( $\tau = \frac{1}{J}$ ). Tüüpiliselt jäävad  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  sidestuskonstandid vahemikku 0–30 Hz. [6,7]

Kvadrupoolsed tuumad (nt kloor ja lämmastik) käituvad tihti kui mittemagnetilised ning seetõttu ei pea neid arvestama „lõhenemiste“ juures. Nende energieetiline ergastus on lühike ning see põhjustab joonte laienemist. Seetõttu võib lõhenemist kirjeldavaid multipllette spektris üldsegi mitte näha olla. [3]

### 3.1.4 Enamlevinud mõõtmised struktuurianalüüsiks

Struktuuri kindlaksmääramist lihtsustab summaarse valemi teadmine. Vahel piisab ka sellest, kui teada, mis elemente ühend sisaldab. Selle järgi saab valida, missuguseid TMR eksperimente läbi viia. Kuna  $^1\text{H}$  spekter on kvantitatiivne, tähendab see, et spektrist saab kindlaks teha vesinike arvu ühendis.  $^{13}\text{C}$  spekter ei ole kvantitatiivne, kuid eritehnikate kasutamisega on võimalik saada kvantitatiivset infot. Kõige levinum on  $^1\text{H}$  ja  $^{13}\text{C}\{^1\text{H}\}$  spektrite mõõtmine. Esimene annab infot vesinike arvu ning võimalike struktuurifragmentide kohta. Teine aga näitab ära kõikide süsinike piigid, kusjuures vesinikust tingitud lõhenemised on lahti sidestatud ning neid pole spektris näha.

Süsinike küljes olevate vesinike arvu saab teha kindlaks APT-ga (*Attached Proton Test*), millega eristuvad süsinikud paaris- ja paaritu arvu vesinikega vastandfaasis piikide kaudu. Et kindlaks teha, mis faasis piigid vastavad kummalegi poolele, on otstarbekas kasutada solvendi signaali piiki. Näiteks deutereeritud kloroformi kasutades saadakse vesiniku sagedust kiiritades spektrisse

triplett, mis tuleb lõhestamisest kloori aatomite poolt. Kuna tavalist  $^1\text{H}$  vesinikku on deutereeritud kloroformis üsna vähe, võib lugeda kloroformi piigi süsinikuks, mille küljes pole ühtki vesinikku. Seega paiknevad solvendi piigiga samas faasis paarisarvu vesinikega süsinikud. APT eelis seisneb selles, et spektrist on näha informatsioon ka kvaternaarseste süsinike kohta, mis näiteks DEPT-135 puhul jääksid spektrist välja. [8]

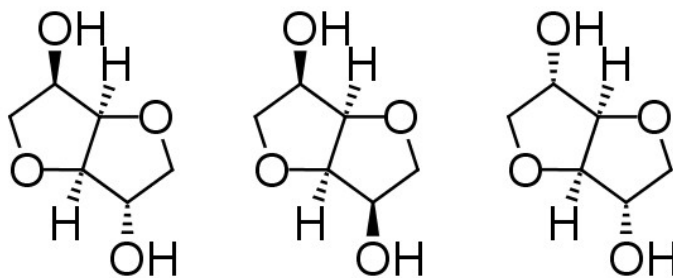
Erinevate struktuurifragmentide ühendamisel on kasulik mõõta kahemõõtmelisi spektreid. Nende kaudu saab informatsiooni, mis struktuuriosad on ühendatud ning paiknevad üksteisele lähedal. Kõige olulisemad paljudest võimalikest pulsijärjestustest on COSY (*Correlation Spectroscopy*), HSQC (*Heteronuclear Single Quantum Coherence*), HMBC (*Heteronuclear Multiple Bond Correlation*) ja NOESY (*Nuclear Overhauser Enhancement Spectroscopy*). Lisaks tasub ära mainida INADEQUATE (*Incredible Natural Abundance Double Quantum Transfer Experiment*), millega saab mõõta  $^{13}\text{C}$ - $^{13}\text{C}$  korrelatsioonispektrit ehk kindlaks teha, mis süsinikud on omavahel ühendatud. Mõõtmise teeb tülikaks pikk mõõteae, mis tuleneb  $^{13}\text{C}$  isotoobi madalast naturaalsest sisaldusest (1,1%). [8]

COSY võimaldab mõõta  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  korrelatsiooni ning üksteist lõhestavad süsinikud saab kindlaks teha ristpiikide järgi. NOESY aitab määrata molekuli stereokeemiat, teha kindlaks *endo/ekso* piike ja üksteisele lähedal paiknevaid struktuurifragmente. Spektri faseerimisel nii, et diagonaalsed signaalid oleksid negatiivsed, on korreleeruvad signaalid positiivsed juhul kui ühendi molaarmass on väiksem kui 1000. Keemilise vahetuse tulemusena põhjustatud signaalid on samas faasis diagonaalpiikidega – negatiivsed. [8]

Kõige olulisemateks heteronukleaarsete korrelatsioonide pulsijärjestusteks on HSQC ja HMBC, mis mõõdavad  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  korrelatsioone. Spektri üheks teljeks on vesinikspekter, teiseks aga süsiniku spekter. HSQC tulemusena saab kokku viia, missuguse vesiniku piik vastab süsinikule, millega ta on seotud. HMBC aga võimaldab määrata mitme sideme kaugusel paiknevate vesinik-süsinik sidestuskonstante  $^2J_{\text{CH}}$ ,  $^3J_{\text{CH}}$ ,  $^4J_{\text{CH}}$ . Oluline on seejuures kiiritada proovi sagedusega, mis eemaldaks sidestuskonstandid, mis tulenevad süsinikuga otse seotud vesinikest. [8]

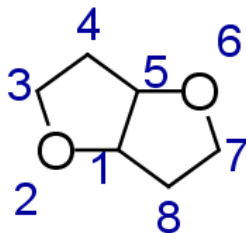
### 3.2 2,6-Dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani 4,8-diasendatud derivaadid

Heksitoole on üsna palju ning erinevad üksteisest OH-rühmade paigutuse suhtes. Käesolevas töös on vaatluse all neist kolm – D-glütsitool (sorbitool), D-mannitool ning L-iditool. Happelises keskkonnas moodustavad nad dehüdraatimise tagajärjel 1,4:3,6-dianhüdrokeksitoolid ehk 4,8-dihüdrosü-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaanid. Neid ühendeid saab üksteisest eristada moodustunud bitsükli küljes paiknevate OH-rühmade asetuse järgi (Joonis 2). Kui üks rühm paikneb tasapinnast eespool ja teine tagapool, on tegemist sorbitooli dehüdraatimise teel moodustunud 1,4:3,6-dianhüdro-D-glütsitooli ehk (1*R*,4*R*,5*R*,8*S*)-4,8-dihüdrosü-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani ehk isosorbiidiga (IS). Kui mõlemad OH-rühmad paiknevad tasapinnast eespool, on see ühend 1,4:3,6-dianhüdro-D-mannitool ehk (1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-dihüdrosü-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaan ehk isomanniid (IM), kui aga tagapool, siis on ühendiks 1,4:3,6-dianhüdro-L-iditool ehk (1*R*,4*S*,5*R*,8*S*)-4,8-dihüdrosü-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaan ehk isoidiid (II). [4]



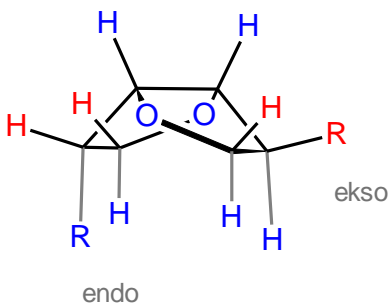
Joonis 2. Isosorbiidi, isomanniidi, isoidiidi struktuurivalemid

Niisuguste ühendite korral on mitu erinevat võimalust aatomite nummerdamiseks. Arvestada võib ainult süsinikke, kõiki aatomeid või süsinikke ja hapnikke. Käesolevas töös kasutatav aatomite nummerdus on järgnev (Joonis 3):



Joonis 3. Aatomite nummerdus käesolevas töös

Veel on oluline märkida, et asendajate paigutust saab vastavalt IUPACi soovitudele märkida eesliidetega *endo* ja *ekso*. Kui asendaja paikneb tekkinud kaksiksükli V-kuju suhtes suunaga alla, on tegemist *endo*-asendiga, kui aga asendaja paikneb suunaga V-kujust välja, on see *ekso*-asend (Joonis 4). [5]



**Joonis 4.** *Endo* ja *ekso* asendite määramine isosorbiidi näitel

Sarnaselt saab määrata ka CH<sub>2</sub>-rühma vesinike paiknemist *endo* ja *ekso* eesliidetega. Vesinikel on oluline vahet teha, sest nad pole keemiliselt ega magnetiliselt ekvivalentsed, mistõttu mõju ümbritsevatele tuumadele ja sidestuskonstantidele pole ühesugune. See tähendab, et spektrist on näha ka nende omavaheline lõhenemine ja saab mõõta vesinikevahelise sidestuskonstandi. Sidestuskonstandi väärtus on suurem võrreldes teiste lõhenemistega ning otseses sõltuvuses C-4 ja C-8 küljes olevate asendusrühmade olemusega. Mõju sidestuskonstandile on suurem, kui asendaja on *ekso*-asendis. [1]

Võrreldes kolme ühendit (IS, IM ja II) omavahel, on näha, et isosorbiid on neist ainus, mis pole sümmeetriline. See tähendab, et kõik IS vesinikud ja tsükli kahe poole sidestuskonstandid pole võrdsed. Kui isomanniidi C-3 ja C-7 vesinikevahelise sidestuskonstandi  $^2J_{HH}$  väärtused on mõlemad  $-9,2$  Hz mõlemad, isoidiidil  $-9,5$  Hz, siis isosorbiidil aga C-7 süsiniku vesinike sidestuskonstant  $^2J_{HH} = -8,5$  Hz, C-3 vesinike jaoks aga  $-9,5$  Hz. [1]

Varasemalt on raporteeritud keemilisi nihkeid IS, IM, II ja nende diatsetüül- ja dimesüüllderivaatidele. Vaadeldes ühe ühendi keemiliste nihete muutust erinevate asendajate mõjul, on näha, et pea kõik vesiniku keemilised nihked on diatsetüül- ja dimesüüllderivaatide korral suuremad. Isosorbiidi diatsetaat suurendab vesiniku keemilisi nihkeid vahemikus 0.16–1.01 ppm, isoidiidi diatsetaat vahemikus 0.02–0.87 ppm, kuid isomanniidi diatsetaat vähendab H-3 ja H-7 *endo*- ja *ekso*-asendi vesinike nihkeid 0.09 ppm võrra, aga ülejäänud vesinike nihkeid tõstab 0.06–

0.68 ppm. Dimesüülderivaatide kõikide vesinike keemilised nihked on peale isomanniidi dimesülaadi H-3 ja H-7 *ekso*-asendi vesinike nihete kõrgemad vastavate dioolide nihetest vahemikus 0.12–1.06 ppm. *Ekso*-asendi vesinike nihked on 0.01 ppm võrra väiksemad kui isomanniidil. [4]

### 3.3 Spektrite ennustamine

#### 3.3.1 Empiiriline valem

On olemas tabelid, kus on kirjas molekuli struktuuriühiku keemiliste nihete paiknemise vahemik. Vahemikud on erinevate suurustega. Näiteks võib aroomaatse tuuma vesinike keemilisi nihkeid oodata vahemikus 6–8 ppm, aldehüüdi vesiniku signaali 9.5–10.5 ppm juures, kuid alkoholi hüdroksüülrühma vesinik ilmub üldjuhul vahemikus 1–5 ppm. Sellised tabelid annavad küll informatsiooni mõõdetud spektri tõlgendamiseks, kuid signaalide osalise või täieliku kattumise puhul ning keerukamate molekulide korral jääb sellest väheks. [2,3]

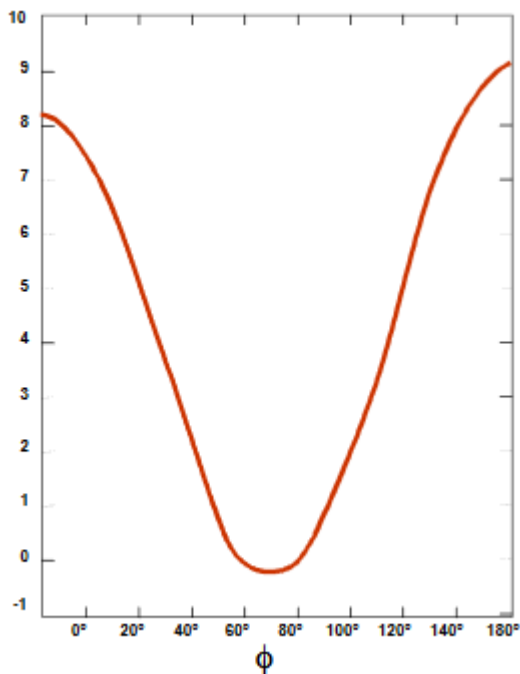
Signaalide asukoha ennustamisel on kõige lihtsam kasutada empiirilisi valemeid. Valitud aatomi keemiline nihe avaldub valemi kaudu, mis enamasti sisaldab liitmistehet(tehteid). Keemiline nihe saadakse, kui teadaolevale konstandile liidetakse lähedal paiknevate asendusrühmade mõju. Valem, mida kasutada, valitakse vastavalt ühendi struktuurile. Näiteks asendatud benseenituumas avaldub keemiline nihe:  $\delta = 7,27 + \Sigma$  asendajate mõju. [2]

Kõige varajasemaks empiiriliseks valemiks on Shoolery reegel, mis kehtib metaani puhul, mille kaks vesinikku on asendatud mingi teise rühmaga (X–CH<sub>2</sub>–Y). See reegel annab nende kahe vesiniku keemilise nihke, mis ei ole asendatud. Keemiline nihe avaldub:  $\delta = 0,23 + \Delta_X + \Delta_Y$ . Kui üheks asendajaks on näiteks kloor (lisab nihkele 2,53) ja teiseks CH<sub>3</sub> (lisab 0,47), siis teoreetiline CH<sub>2</sub> vesinike keemiline nihe Shoolery reegli järgi avaldub kui  $\delta = 0,23 + 2,53 + 0,47 = 3,23$ . [2]

Niisugune lähenemine võimaldab teha esialgset struktuurianalüüsi ehk siis aitab mõõdetud spektris määrata, mis piirkonnas oleks oodata mingi struktuurifragmendi piiki. Siiski ei kattu empiiriliselt arvutatud signaalide asukohad väga kokku realselt mõõdetutega, sest alati ei mõjuta asendajad keemilist nihet täpselt samasugusel määral.

### 3.3.2 Karplusi võrrand

Vitsinaalsete vesinike sidestuskonstanti saab ligikaudselt ennustada Karplusi võrrandiga:  ${}^3J_{HH} = A + B \cos \varphi + C \cos 2\varphi$ , kus  $\varphi$  tähistab vesinikevahelist kahetahulist nurka. Konstandid  $A, B$  ja  $C$  sõltuvad vesinike asendist, sideme pikkusest ja ka nurkadest  $\angle HCC'$  ja  $\angle H'C'C$  ehk uuritavate vesinike ja nendega ühenduses olevate süsinike vahelistest nurkadest. Sidestuskonstandi väärtuse sõltuvust kahetahulise nurga suurusest iseloomustab nn Karplusi kurv (Joonis 5). [6,9]



**Joonis 5.** Sidestuskonstandi sõltuvus kahetahulisest nurgast [6]

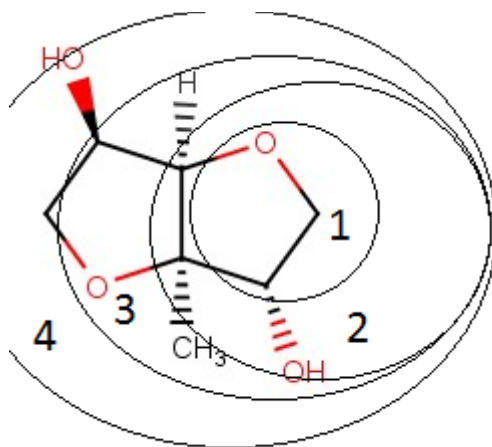
### 3.3.3 Ennustamiseks kasutatavad algoritmid

Spektrite ennustamiseks kasutatavad programmid arvutavad eeldatavaid keemilisi nihkeid algoritmide abil. Kaks kõige enam levinud lähenemist on kunstlikel närvivõrkudel põhinev algoritm (*Neural Network algorithm*) ja HOSE kood (*HOSE code approach*). Veel on kasutatud näiteks QSAR/QSPR deskriptoreid, vähimruutude meetodit ja *ab initio* meetodit.

Närvivõrkudel põhinev algoritmi töötamiseks „toidetakse“ närvivõrku sarnaste ühendite keemiliste nihete ja vajalike deskriptorite infoga, näiteks osalaengute ja dipoolmomendiga, et treenida võrku paremini arvutama. Kui esimese kihi neuronid on oma rolli täitnud, liigub väljundinfo edasi

järgmisesse kihti teiste neuronitega ning protsess kordub. Peamine eelis närvivõrkude kasutamisel on võimekus eraldada üldinformatsiooni treeningandmetest ning kasutada neid uute andmete peal. Oluline on leida sobiv arv deskriptoreid, et arvutamine ei võtaks liiga kaua aega, kuid kõik oluline struktuuriinformatsioon oleks olemas. [10,11]

HOSE kood (*hierarchically ordered spherical description of environment*) põhineb korraga ühe aatomi seadmisel fookuspunktiks ning vaadatakse järjest, mis naabrid on sel aatomil ühe sideme kaugusel ehk esimeses ringis, kahe sideme kaugusel ehk teises sfääris jne. Pärast viiendat või kuuendat ringi (sõltuvalt ennustusprogrammist) paiknevad aatomid liidetakse kokku nõ summaruumiks (Joonis 6). Mida rohkem sfääre kasutatakse ennustamisel, seda paremad peaksid olema ka ennustustulemused. Ennustustäpsus sõltub ka andmebaasi headusest – kui palju on seal sarnaste ühendite andmeid. [12]



**Joonis 6.** Sfäärideks jaotumine isosorbiidi näitel

### 3.3.4 Spektrite ennustusprogrammid

Programme, mis arvutavad spektri eeldatavaid keemilisi nihkeid, on mitmeid. Üks levinuim sellistest veebipõhistest programmidest on SPINUS (*Structure-based Predictions In Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy*), mis põhineb närvivõrkude algoritmil. Keemiliste nihete ennustamiseks tuleb sisestada soovitud molekuli struktuur, programm kasutab molekuli geomeetrilisi, füsikokeemilisi ning topoloogilisi omadusi/deskriptoreid. Enne deskriptorite arvutamist jagab programm vesinikud nelja rühma: aromaatsse tuuma vesinikud, mittearomaatsse



prii-süsteemi vesinikud, alifaatsed jäiga sideme vesinikud (ei pöörle) ning neljandaks alifaatsed vesinikud, mida ei saa eelmistesse kategooriatesse paigutada. Lisaks vesinike keemilistele nihetele väljastab programm ka eeldatavad sidestuskonstandid ning vesiniku spektri. Vitsinaalsete vesinike sidestuskonstandi arvutamiseks kasutab programm Karplusi võrrandit. SPINUSe puudusteks võib lugeda võimaluse ennustada ainult vesinikspektreid ning liikuvate vesinike mittearvestamise. [13,14]

MarvinSketch pakub võimalust ennustada nii  $^1\text{H}$  kui ka  $^{13}\text{C}$  spektreid, pakkudes lisaks välja ka ennustatud spektri ning sidestuskonstandid. Veel on võimalik spektrile lisada nii erinevate solventide piike kui ka TMSi piik. Keemilise nihke arvutamiseks kasutab programm HOSE koodi ning QSPR (*quantitative structure-property relationships*) modelleerimist ning ennustab spektri leitud sarnaste ühendite ja fragmentide põhjal.  $^1\text{H}$  spektri ennustamiseks kasutatakse nii-öelda summaruumi ehk keskendutakse ühele vesinikule korraga ning vaadatakse selle ümbrust sfääradena. Esimeseks sfääriks valitakse aatomid, mis paiknevad ühe sideme kaugusel ja liigutakse järjest kaugemale. Selles programmis kasutatakse maksimaalselt kuut sfääri, mis kirjeldavad vesiniku naaberaatomeid vastavalt sellele, kui mitme keemilise sideme kaugusel nad paiknevad. Kui peaks juhtuma, et mingi struktuurifragment jääks arvestamata, sest paikneb näiteks seitsme sideme kaugusel, on kasutusel „lissafäär“, mis summeerib kõik ülejäänud aatomid, mis ei mahtunud esimese kuue sfääri sisse. Vähim võimalik sfääride arv vesinikspektri ennustamiseks on 4. [12]

CASPER on veebipõhine programm, mis on mõeldud oligo- ja polüsahhariidide keemiliste nihete ennustamiseks. Keemiliste nihete ennustamisel kasutab see andmebaasis olevate mono-, di- ja trisahhariidide vastavat informatsiooni. Täpsemate tulemuste jaoks mõõdeti 30 erineva sahhariidi (9 mono-, 16 di- ja 5 trisahhariidi)  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ja  $^{31}\text{P}$  spektrid ning viidi signaalid kokku struktuuriga. Andmebaas uueneb järjepidevalt, et võimaldada programmil saada veelgi täpsemaks. Kui katsetati, kuidas on võimalik ennustada nende põhjal 5–7 suhkrujäägist koosnevaid sahhariide, saadi varieeruvad tulemused. Keskmise hälve  $^1\text{H}$  korral tuli 0,02 ppm/signaal,  $^{13}\text{C}$  korral aga 0,15 ppm/signaal, mis on üsna väike kõrvalekalle tegelikult mõõdetud spektrist. Käesolevas töös seda programmi spektrite ennustamiseks ei kasutata. [15]

NMRShiftDB on veebipõhine andmebaas, kus on üle 10 000 erineva ühendi struktuuri koos nende TMR spektritega. Suurema osa andmebaasi spektritest moodustavad  $^{13}\text{C}$  ühemõõtmelised spektrid.

Spektriinfo saadakse nii ajakirjadest, erinevatest andmebaasidest kui ka reaalsete mõõtmiste kaudu. Andmebaas on avatud lähtekoodiga, mis võimaldab kõikidel soovijatel sisu lisada. Kui mõõdetakse mingi ühendi spekter (eelistatult  $^{13}\text{C}$ ) ning märgitakse ära piikide asukohad, on võimalik sisestada spekter otsinguväljale, et sooritada sarnasusotsing sel hetkel andmebaasis olevate spektrite ja vastavate struktuurivalemitega. Veel saab NMRShiftDB abil ennustada mitmete erinevate elementide spektreid, sealhulgas  $^1\text{H}$  ja  $^{13}\text{C}$  spektreid ning valida, kas soovitakse kasutada mõõdetud ja/või arvutatud ja ennustatud andmeid. Valida saab ka sobiva lahendiga 10 pakutud valiku seast. Keemiliste nihete ennustamine põhineb HOSE koodil. [17]

NMRDB on veebipõhine programm, mis võimaldab ennustada  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ühemõõtmelisi spektreid, lisaks veel COSY, HSQC ja HMBC 2D-spektreid. Lisaks keemilise nihke ennustamisele pakub programm välja ka vesinikspektri signaalide kvantitatiivsuse, ennustusliku signaali multiplleti kuju ning ka sidestuskonstandid. Võimalik on varieerida ennustatud spektri sagedust (vesiniku jaoks 60–1000 MHz), spektri ulatust (ppm-des), joonte laiust ning kogutud andmepunktide arvu. [16]

PERCH MMS (*Molecular Modeling System*) tarkvara võimaldab nii mõõdetud andmeid töödelda (Fourier' teisendus, baasjoone korrigeerimine, signaalide integreerimine jne) kui ka võimaldab spektreid ennustada ja simuleerida. Keemiliste nihete ennustamine põhineb 4D struktuurideskriptoritel, arvestades nii ühendi ruumilist asetust kui ka võimalikku sidemete liikuvust. Sidestuskonstantide ennustamine aga käib läbi empiiriliste valemite, mis keskmistatakse üle molekuli ning arvestatakse ka molekulaarse dünaamikaga. Valida saab ka sobiva lahendiga ning mõõta aatomitevaheliste kahetahuliste nurkade väärtuseid. [18]

Lisaks veebipõhistele programmidele ja vabavaralisele tarkvarale leidub ka programme, mis on kättesaadavad kommertsiaalselt. CMC-assist on eelkõige mõeldud lisana Brukeri spektromeetrite tarkvarale TopSpin ning võimaldab peale spektrite töötlemise ka analüüsida multipllette ning viia vastavusse signaale struktuurielementidega [19]. Mnova NMRPredictor Desktop võimaldab ennustada  $^1\text{H}$  ja  $^{13}\text{C}$  spektreid, võttes arvesse lisaks asendajate paiknemisele ka võimalikke teoreetilisi kauglõhenemisi [20]. ACD/NMR Predictors jaguneb ennustusvõimekuse järgi kolmeks: kõige lihtsam võimaldab ennustada vaid  $^1\text{H}$  ja  $^{13}\text{C}$  spektreid, kuid kõige võimsam lisaks  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$ ,  $^{15}\text{N}$ ,  $^{19}\text{F}$  ja  $^{31}\text{P}$  ühemõõtmelistele spektritele ka 2D  $^1\text{H}$ ,  $^{13}\text{C}$  ja  $^{15}\text{N}$  spektreid [21]. ChemOffice'i tarkvarapaketti kuuluv ChemNMR võimaldab ennustada  $^1\text{H}$  ja  $^{13}\text{C}$  spektreid ning valida lahendiks DMSO- $d_6$  või  $\text{CDCl}_3$  [22].

## 4 Eksperimentaalne osa

### 4.1 Kasutatav aparatuur ja töövahendid

TMR spektrid mõõdeti spektromeetritega Bruker Avance-III 700 ja Bruker Avance-II 400.  $^1\text{H}$  spektrid mõõdeti vastavalt sagedustel 700,1 MHz ja 400,1 MHz. Spektrite töötlemisel kasutati tarkvara TopSpin 3.2.

Lahustina oli kasutusel deutereeritud kloroform  $\text{CDCl}_3$ . Spektrite kalibreerimiseks kasutati nii solvendi jääksignaali ( $\delta = 7.26$  ppm) kui ka referentsainet TMSi ( $\delta = 0.00$  ppm).

$^1\text{H}$  spektrite ennustamiseks kasutati programme SPINUS, MarvinSketch, NMRDB, NMRShiftDB ja PERCH NMR MMS.

SPINUS ennustas keemiliste nihete väärtused,  $^2J_{HH}$  ja  $^3J_{HH}$  sidestuskonstantide väärtused ning väljastas spektri normeeritud skaalas. Liikuvaid prootoneid ei ennustanud.

MarvinSketch ennustas vesiniku spektri 700 MHz juures ning võimaldas lisada sobiva solvendi piigi spektrisse. Solvendi (deutereeritud kloroform) lisamine spektri omadusi, ennustatud keemilisi nihkeid ja sidestuskonstante ei mõjutanud. Lisaks pakkus programm välja ennustatud multiplitsuse.

NMRDB ennustas nii spektri, keemilised nihked, sidestuskonstandid kui ka multiplitsuse. Ennustamissageduseks oli 600 MHz, andmepunkte 16k.

NMRShiftDBga ennustamiseks kasutati solvendina deutereeritud kloroformi. Ennustamise tulemusena saadi vaid keemiliste nihete väärtused, kuid seda koos pakutud hälbega.

PERCH MMS võimaldab valida ennustamiseks sobiva solvendi ning spektromeetrile vastava mõõtesageduse. Siinkohal kasutati lahustina deutereeritud kloroformi ja tuuma ennustussagedusena 500 MHz. Ennustamise tulemusel saadi lisaks keemilistele nihetele  $^2J_{HH}$ ,  $^3J_{HH}$  ja  $^4J_{HH}$  sidestuskonstantide väärtused.

## 4.2 Valimi moodustamine

Valim moodustati IS, IM, II ja nende derivaatide põhjal, arvestades olemasolevate ühenditega laboris. Valimisse kuulub 9 ühendit, mille hulgast 3 on ostetud, ülejäänud 6 aga sünteesitud. Võimaluse piires üritati kaasata erinevaid asendajaid, et mõista nende mõju vesinikspektritele. Asendusrühmade mõju spektrile saab jagada kaheks: elektroonsed efektid ning steerikast tulenevad mõjutused. Elektroonsete efektide alla saab liigitada näiteks elektroaktseptoorsete ja -donoorsete rühmade mõju (rühmad vastavalt tõstavad või vähendavad keemilist nihet), fenüülrühma poolt tekitatud ringvoolud (mõju teistele aatomitele sõltub nende paiknemisest planaarse fenüülringi suhtes), võimaluse moodustada vesiniksidemeid ja elektronegatiivsuse (mida elektronegatiivsem asendaja, seda kõrgemad keemilised nihked). Steerilised efektid tulenevad eelkõige asendusrühma suurusest. Mida suurem on asendusrühm, seda rohkem saab see mõjutada uuritava bitsükli konformatsiooni – kuigi bitsükkel on üsna jäik, saavad suured asendusrühmad *endo*-asendis suruda tsüklit planaarsemaks, mille tulemusel muutuvad nii aatomitevahelised kaugused kui ka kahetahulised nurgad, mis võivad mõjutada spektri karakteristikuid. Veel saab steerikast tulenevaid efekte võrrelda samasse ühendiklassi kuuluvate erinevate asendajate abil, mis on erineva suurusega, näiteks võrrelda keemiliste nihete muutuseid, kui asendajaks on fluori, kloori või broomi aatomid.

Kõikide valimisse kuulunud ühendite spektrite ennustamiseks kasutati programme SPINUS, MarvinSketch, NMRDB, NMRShiftDB ja PERCH MMS. Valimisse kuulunud ühendid ning spektrite jaoks vajalik taustainformatsioon on toodud tabelis 1. Spektrite analüüsimiseks kasutati ka uurimisgrupi liikmete poolt varem mõõdetud spektreid [23-25].

**Tabel 1.** Valimisse kuuluvad ühendid ning taustainformatsioon spektrite mõõtmise kohta

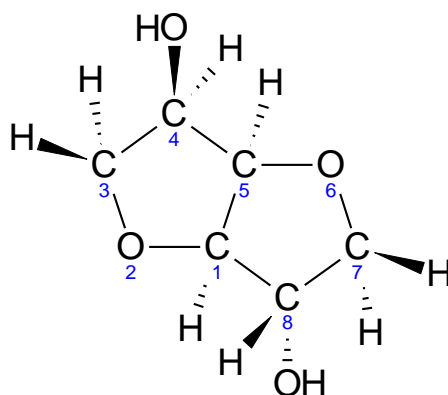
Ühend	Kogus	Solvent	Referentsaine	Mõõdetud	Mõõtja	Päritolu
Isosorbiid	8 mg	CDCl <sub>3</sub>	TMS	23.02.2016	Lauri Toom	ostetud
Isomanniid	50 mg	CDCl <sub>3</sub>	-	21.03.2014	Lauri Toom	ostetud
Isoidiid	pole infot	CDCl <sub>3</sub>	TMS	10.02.2016	Lauri Toom	sünteesitud

Isosorbiidi dimetüüleeter	kaks tilka, ca 0.05 ml	CDCl <sub>3</sub>	TMS	25.09.2015	Ruti Kirikmäe	ostetud
Isosorbiidi ditosülaad	47 mg	CDCl <sub>3</sub>	-	11.11.2013	Lauri Toom	sünteesitud
Isoidiidi dikloriid [23]	pole infot	CDCl <sub>3</sub>	-	11.02.2014	Piret Villo	sünteesitud
Isoidiidi dibromiid [24]	pole infot	CDCl <sub>3</sub>	-	30.04.2014	Jaana Heiter	sünteesitud
Isomanniidi diatsetaad	pole infot	CDCl <sub>3</sub>	-	18.12.2015	Lauri Toom	sünteesitud
Diketoon [25]	pole infot	CDCl <sub>3</sub>	-	16.03.2012	Julia Dubovik	sünteesitud

## 5 Tulemused ja arutelu

### 5.1 Isosorbiid

Süstemaatiline nimetus: (1*R*,4*R*,5*R*,8*S*)-4,8-dihüdroksü-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaan  
Brutovalem: C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>



Joonis 7. Isosorbiidi struktuurivalem

Tabel 2. Ennustatud spektrite keemilised nihked võrreldes reaalselt mõõdetud isosorbiidi spektriga

		Mõõdetud spektrist	SPINUS	NMRDB	Marvin-Sketch	NMRShiftDB	PERCH MMS
<sup>1</sup> H keemilised nihked, ppm	δ( <u>H</u> -1)	4.61	3.62	3.70	4.60	4.60	4.44
	δ( <u>H</u> -3 <sub>endo</sub> )	3.89	3.94	3.85	3.86	3.74	3.99
	δ( <u>H</u> -3 <sub>ekso</sub> )	3.93	3.82	3.76	3.55	3.74	3.65
	δ( <u>H</u> -4)	4.32	3.72	3.99	4.28	4.28	4.14
	δ( <u>H</u> -5)	4.35	3.73	3.74	4.60	4.60	4.25
	δ( <u>H</u> -7 <sub>endo</sub> )	3.83	3.94	3.90	3.86	3.74	3.65
	δ( <u>H</u> -7 <sub>ekso</sub> )	3.52	3.89	3.85	3.55	3.74	3.95
	δ( <u>H</u> -8)	4.26	4.03	3.75	4.28	4.28	4.31

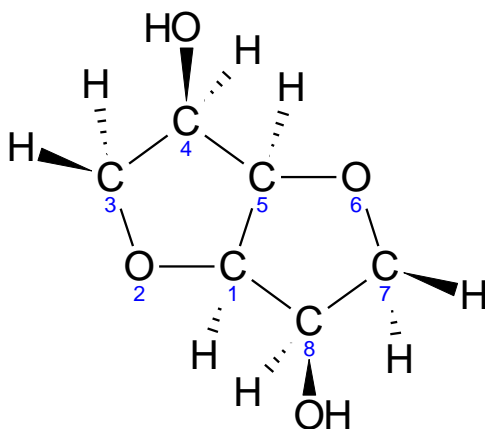
	Keskmine erinevus mõõdetud väärtusest		-5,4%	-6,0%	-0,5%	0,0%	-0,8%
--	---	--	-------	-------	-------	------	-------

Tabelist 2 on näha, et NMRShiftDB poolt ennustatud keemiliste nihete keskmine erinevus mõõdetud väärtusest tuli 0,0%. See aga ei tähenda, et ennustus oleks täpne olnud. Negatiivne keskmine erinevus tähendab seda, et ennustatud keemilised nihked olid väiksemad kui tegelikult mõõdetud. Selle ühendi puhul pakkus kõige lähedasemat ennustust reaalsele spektrile MarvinSketch.

## 5.2 Isomanniid

Süstemaatiline nimetus: (1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-dihüdroksü-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaan

Brutovalem: C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>



Joonis 8. Isomanniidi struktuurivalem

Tabel 3. Ennustatud spektrite keemilised nihked võrreldes reaalselt mõõdetud isomanniidi spektriga

		Mõõdetud spektrist	SPINUS	NMRDB	Marvin- Sketch	NMRShiftDB	PERCH MMS
<sup>1</sup> H keemilised nihked, ppm	δ( <u>H</u> -1)	4.47	3.74	3.71	4.60	5.21	4.37
	δ( <u>H</u> -3 <sub>endo</sub> )	3.69	3.89	3.93	3.86	3.82	3.80
	δ( <u>H</u> -3 <sub>ekso</sub> )	3.96	3.73	3.76	3.55	3.82	3.88

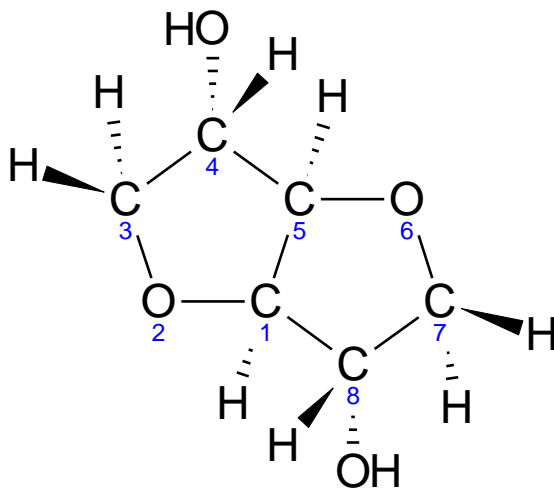
	$\delta(\underline{H-4})$	4.21	4.06	3.90	4.28	3.60	4.09
	$\delta(\underline{H-5})$	4.47	3.69	3.71	4.60	5.21	4.37
	$\delta(\underline{H-7}_{\text{endo}})$	3.69	3.95	3.93	3.86	3.82	3.80
	$\delta(\underline{H-7}_{\text{ekso}})$	3.96	3.77	3.76	3.55	3.82	3.88
	$\delta(\underline{H-8})$	4.21	3.73	3.90	4.28	3.60	4.09
	Keskmine erinevus mõõdetud väärtusest		-5,9%	-5,7%	-0,3%	0,5%	-1,1%

Isomanniidi keemilisi nihkeid ennustanud programmidest oli kõige lähedasema tulemusega MarvinSketch. Pisut kahtlustäratav on aga see, et MarvinSketchi ennustatud keemiliste nihete väärtused on täpselt ühesugused isosorbiidi ennustusega.

### 5.3 Isoidiid

Süsteemaatiline nimetus: (1*R*,4*S*,5*R*,8*S*)-4,8-dihüdoksü-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaan

Brutovalem: C<sub>6</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub>



Joonis 9. Isoidiidi struktuurivalem



**Tabel 4.** Ennustatud spektrite keemilised nihked võrreldes reaalselt mõõdetud isoidiidi spektriga

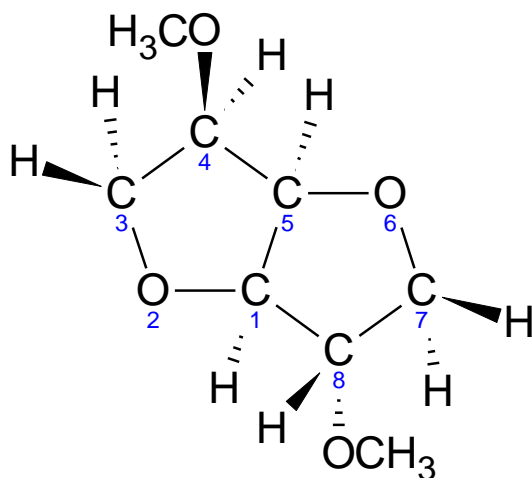
		Mõõdetud spektrist	SPINUS	NMRDB	Marvin-Sketch	NMRShiftDB	PERCH MMS
<sup>1</sup> H keemilised nihked, ppm	$\delta(\underline{H-1})$	4.61	3.66	3.66	4.60	5.21	4.29
	$\delta(\underline{H-3}_{\text{endo}})$	3.83	3.90	3.95	3.86	3.84	3.90
	$\delta(\underline{H-3}_{\text{ekso}})$	3.86	3.90	3.90	3.55	3.84	3.62
	$\delta(\underline{H-4})$	4.35	3.94	3.94	4.28	3.60	4.01
	$\delta(\underline{H-5})$	4.61	3.66	3.66	4.60	5.21	4.29
	$\delta(\underline{H-7}_{\text{endo}})$	3.83	3.90	3.95	3.86	3.84	3.90
	$\delta(\underline{H-7}_{\text{ekso}})$	3.86	3.90	3.90	3.55	3.84	3.62
	$\delta(\underline{H-8})$	4.35	3.94	3.94	4.28	3.60	4.01
	Keskmine erinevus mõõdetud väärtusest		-6,8%	-6,5%	-2,3%	-1,1%	-4,7%

Isoidiidi keemiliste nihete ennustuste keskmine erinevus mõõdetud väärtustest on negatiivne, see tähendab, et pakutud keemiliste nihete väärtused on enamjaolt väiksemad tegelikust. Kõige suurem erinevus reaalselt mõõdetud spektriga tuli SPINUSE ja NMRDBga ennustatud H-1 ja H-5 keemilistest nihetest. Kuigi NMRShiftDB keskmine erinevus mõõdetud väärtustest on väiksem kui MarvinSketchil, tundub, et MarvinSketchi ennustused on täpsemad. Samas tuleb täheldada, et MarvinSketchi ennustused kõigi kolme esimese ühendi jaoks on täpselt ühesugused.

## 5.4 Isosorbiidi dimetüüleeter

Süstemaatiline nimetus: (1*R*,4*R*,5*R*,8*S*)-4,8-dimetoksü-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaan

Brutovalem: C<sub>8</sub>H<sub>14</sub>O<sub>4</sub>



**Joonis 10.** Isosorbiidi dimetüüleetri struktuurivalem

**Tabel 5.** Ennustatud spektrite keemilised nihked võrreldes reaalselt mõõdetud isosorbiidi dimetüüleetri spektriga

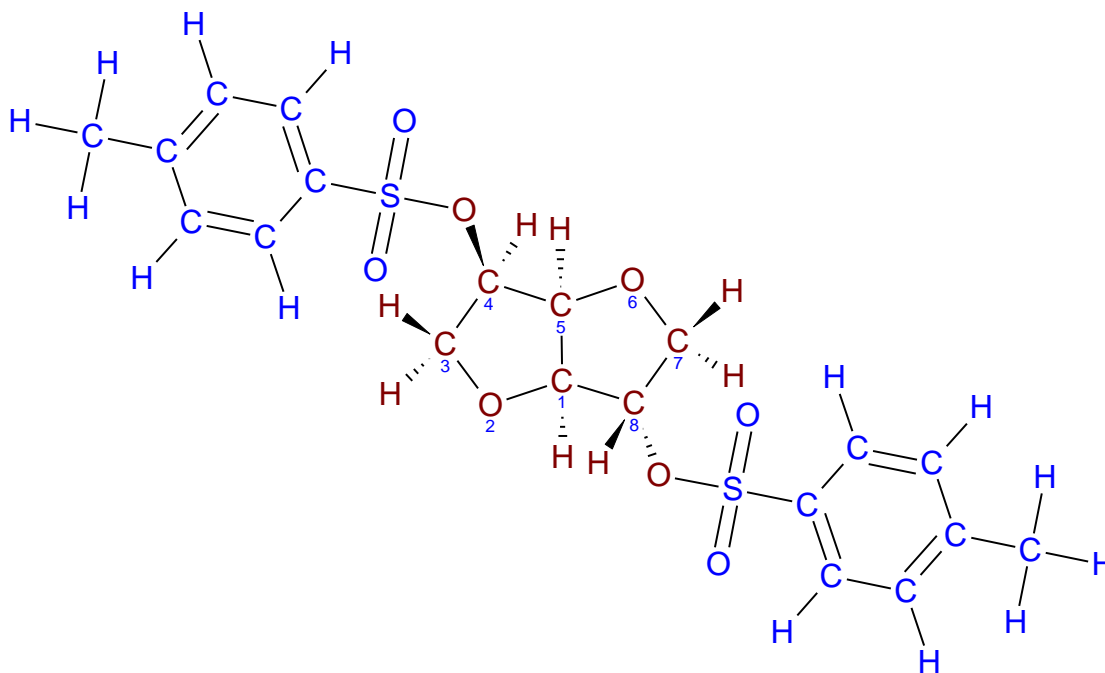
		Mõõdetud spektrist	SPINUS	NMRDB	Marvin-Sketch	NMRShiftDB	PERCH MMS
<sup>1</sup> H keemilised nihked, ppm	$\delta(\underline{H-1})$	4.52	3.65	3.71	4.51	5.06	4.45
	$\delta(\underline{H-3}_{\text{endo}})$	3.95	3.96	3.87	4.15	3.82	3.98
	$\delta(\underline{H-3}_{\text{ekso}})$	3.59	3.76	3.83	3.91	3.82	3.94
	$\delta(\underline{H-4})$	3.94	3.58	3.73	3.69	4.20	3.91
	$\delta(\underline{H-5})$	4.66	3.72	3.77	4.51	5.06	4.45
	$\delta(\underline{H-7}_{\text{endo}})$	3.96	3.88	3.97	4.15	3.84	3.98
	$\delta(\underline{H-7}_{\text{ekso}})$	3.98	3.94	3.79	3.91	3.84	3.94
	$\delta(\underline{H-8})$	3.87	3.88	3.71	3.69	4.20	3.91
	Keskmine erinevus mõõdetud väärtusest		-5,8%	-5,8%	0,3%	4,0%	-0,5%

Isosorbiidi dimetüüleetri vesinike keemiliste nihete ennustamisega saadi kõige lähedasemad tulemused protsentuaalse keskmise erinevuse järgi MarvinSketchiga, kuid sarnasemaid tulemusi reaalselt mõõdetud suurustega pakkus PERCH MMS. Samas tundub PERCH MMSi poolt ennustatud andmete järgi, et programm arvab ühendi olevat sümmeetriline.

## 5.5 Isosorbiidi ditosülaat

Süstemaatiline nimetus: (1*S*,4*R*,5*S*,8*S*)-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaan-4,8-diüül-bis(4-metüül-benseensulfonaat)

Brutovalem: C<sub>20</sub>H<sub>22</sub>O<sub>8</sub>S<sub>2</sub>



Joonis 11. Isosorbiidi ditosülaadi struktuurivalem

Tabel 6. Ennustatud spektrite keemilised nihked võrreldes reaalselt mõõdetud isosorbiidi ditosülaadi spektriga

		Mõõdetud spektrist	SPINUS	NMRDB	Marvin-Sketch	NMRShiftDB	PERCH MMS
<sup>1</sup> H keemilised nihked, ppm	δ( <u>H</u> -1)	4.47	4.07	4.11	4.48	4.34	5.10
	δ( <u>H</u> -3 <sub>endo</sub> )	3.82	4.18	4.00	4.22	3.82	4.32
	δ( <u>H</u> -3 <sub>ekso</sub> )	3.67	3.92	3.97	3.94	3.82	3.96
	δ( <u>H</u> -4)	4.83	5.25	5.04	4.95	4.49	5.08
	δ( <u>H</u> -5)	4.59	4.23	4.16	4.48	4.34	4.71
	δ( <u>H</u> -7 <sub>endo</sub> )	3.92	3.95	4.03	4.22	3.84	4.01

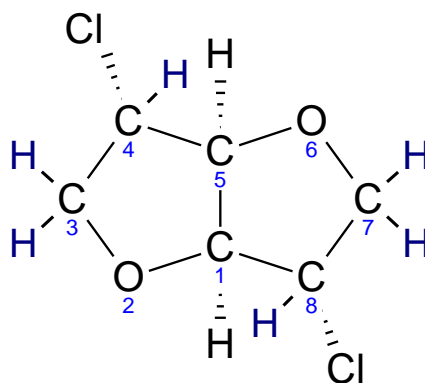
	$\delta(\underline{H-7}_{\text{ekso}})$	3.85	3.99	3.88	3.94	3.84	4.20
	$\delta(\underline{H-8})$	4.84	5.36	5.41	4.95	4.49	5.18
	Keskmine erinevus mõõdetud väärtusest		2,9%	1,9%	3,8%	-2,6%	7,6%

Erinevate ennustusprogrammide pakutud keemilised nihked on üsna erinevad. Kõige lähemal mõõdetud spektri väärtustega on NMRShiftDB poolt pakutud keemilised nihked, kuigi programm peab H-3 ja H-7 *endo*- ja *ekso*-asendi vesinikke võrdseteks. Tundub, et MarvinSketch ei pea asendajate ruumilist paiknemist väga oluliseks, mistõttu pakub ühesuguseid nihkeid molekuli mõlemale poolele ehk peab molekuli sümmeetriliseks. Kõige suurem erinevus reaalselt mõõdetud spektri andmetega tuleb PERCH MMS tarkvaraga, mis ennustas kõikide vesinike keemilisi nihkeid tegelikust suuremaks.

## 5.6 Isoidiidi dikloriid

Süstemaatiline nimetus: (1*S*,4*S*,5*S*,8*S*)-4,8-dikloro-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaan

Brutovalem: C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>



Joonis 12. Isoidiidi dikloriidi struktuurivalem

**Tabel 7. Ennustatud spektrite keemilised nihked võrreldes reaalselt mõõdetud isoidiidi dikloriidi spektriga**

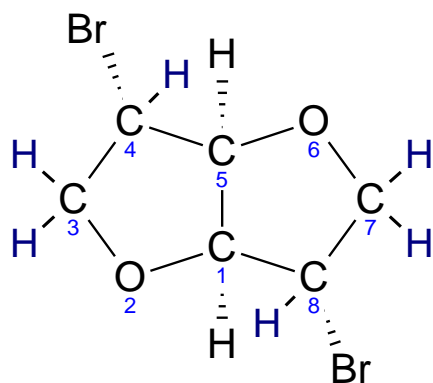
		Mõõdetud spektrist [23]	SPINUS	NMRDB	Marvin- Sketch	NMRShiftDB	PERCH MMS
<sup>1</sup> H keemilised nihked, ppm	$\delta(\underline{H-1})$	4.84	4.07	4.07	4.67	4.34	4.54
	$\delta(\underline{H-3}_{\text{endo}})$	4.07	3.90	3.91	4.53	4.20	4.18
	$\delta(\underline{H-3}_{\text{ekso}})$	4.03	3.74	3.76	4.33	4.20	3.83
	$\delta(\underline{H-4})$	4.33	4.67	4.67	4.08	4.62	4.19
	$\delta(\underline{H-5})$	4.84	4.07	4.07	4.67	4.34	4.54
	$\delta(\underline{H-7}_{\text{endo}})$	4.07	3.90	3.91	4.53	4.20	4.18
	$\delta(\underline{H-7}_{\text{ekso}})$	4.03	3.74	3.76	4.33	4.20	3.83
	$\delta(\underline{H-8})$	4.33	4.67	4.67	4.08	4.62	4.19
	Keskmine erinevus mõõdetud väärtusest		-4,9%	-4,7%	2,4%	0,9%	-2,9%

Tabelist 7 järeldub, et kuigi NMRShiftDB poolt ennustatud keemiliste nihete keskmine protsentuaalne erinevus tegelikust on kõige väiksem, siis vähim möödapanek ppm-ides on 0.13 ppm/signaal. Kõige madalam erinevus reaalselt mõõdetud signaalidega tuleb PERCH MMSi ennustusest, kus kõige väiksem erinevus tuleb 0.11 ppm/signaal. SPINUSE ja NMRDB poolt ennustatud keemilised nihked on üllataval kombel üsna lähedaste tulemustega. Selle ühendi kohta ei paku programmid piisavalt täpseid ennustusi.

## 5.7 Isoidiidi dibromiid

Süstemaatiline nimetus: (1*S*,4*S*,5*S*,8*S*)-4,8-dibromo-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaan

Brutovalem: C<sub>6</sub>H<sub>8</sub>O<sub>2</sub>Br<sub>2</sub>



Joonis 13. Isoidiidi dibromiidi struktuurivalem

Tabel 8. Ennustatud spektrite keemilised nihked võrreldes reaalselt mõõdetud isoidiidi dibromiidi spektriga

		Mõõdetud spektrist [24]	SPINUS	NMRDB	Marvin- Sketch	NMRShiftDB	PERCH MMS
<sup>1</sup> H keemilised nihked, ppm	$\delta(\underline{H-1})$	5.04	4.18	4.19	4.65	4.34	4.80
	$\delta(\underline{H-3}_{\text{endo}})$	4.26	3.86	3.86	4.53	4.20	4.33
	$\delta(\underline{H-3}_{\text{ekso}})$	4.20	3.87	3.85	4.33	4.20	4.07
	$\delta(\underline{H-4})$	4.36	4.49	4.49	3.96	4.19	4.01
	$\delta(\underline{H-5})$	5.04	4.18	4.19	4.65	4.34	4.80
	$\delta(\underline{H-7}_{\text{endo}})$	4.26	3.86	3.86	4.53	4.20	4.33
	$\delta(\underline{H-7}_{\text{ekso}})$	4.20	3.87	3.85	4.33	4.20	4.07
	$\delta(\underline{H-8})$	4.36	4.49	4.49	3.96	4.19	4.01
	Keskmine erinevus mõõdetud väärtusest		-7,8%	-7,3%	-1,9%	-4,8%	-3,5%

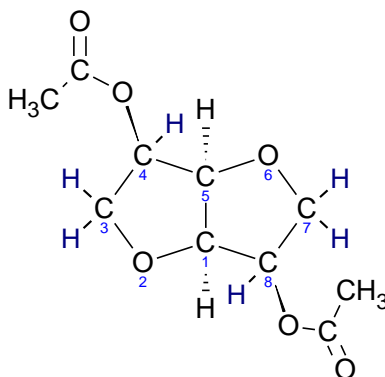
Kui võrrelda MarvinSketchi poolt pakutud keemilisi nihkeid isoidiidi dikloriidi ja isoidiidi dibromiidi jaoks, on näha, et asendaja mängib olulist rolli ainult sellest kahe sideme kaugusel paiknevale vesinikule. Ennustatud signaalide erinevus on 0.12 ppm. Sama efekt on ka NMRShiftDB ennustatud vastavate vesinike nihetele, kuid erinevuseks 0.43 ppm. Reaalselt mõõdetud spektris on signaalide erinevus vaid 0.03 ppm, kusjuures dibromiidi keemilised nihked

on kõrgemad kui dikloriidil. Kõik ennustusprogrammid pakuvad dibromiidi keemilist nihet väiksemaks kui dikloriidi samade vesinike nihet.

## 5.8 Isomanniidi diatsetaat

Süstemaatiline nimetus: (1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)- 2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaan-4,8-diüületanoaat

Brutovalem: C<sub>10</sub>H<sub>14</sub>O<sub>6</sub>



Joonis 14. Isomanniidi diatsetaadi struktuurivalem

Tabel 9. Ennustatud spektrite keemilised nihked võrreldes reaalselt mõõdetud isomanniidi diatsetaadi spektriga

		Mõõdetud spektrist	SPINUS	NMRDB	Marvin-Sketch	NMRShiftDB	PERCH MMS
<sup>1</sup> H keemilised nihked, ppm	δ( <u>H</u> -1)	4.69	3.88	3.94	4.51	5.21	4.78
	δ( <u>H</u> -3 <sub>endo</sub> )	3.82	4.19	3.84	4.09	3.82	3.93
	δ( <u>H</u> -3 <sub>ekso</sub> )	4.05	3.83	4.06	4.33	3.82	3.94
	δ( <u>H</u> -4)	5.10	4.91	4.76	5.47	4.20	5.03
	δ( <u>H</u> -5)	4.69	4.00	3.94	4.51	5.21	4.78
	δ( <u>H</u> -7 <sub>endo</sub> )	3.82	3.92	3.84	4.09	3.82	3.93
	δ( <u>H</u> -7 <sub>ekso</sub> )	4.05	3.85	4.06	4.33	3.82	3.94
	δ( <u>H</u> -8)	5.10	4.61	4.76	5.47	4.20	5.03

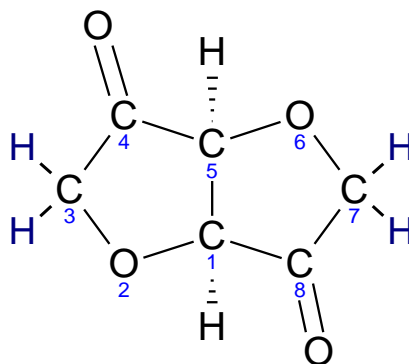
	Keskmine erinevus mõõdetud väärtusest		-5,4%	-5,5%	4,3%	-3,1%	0,1%
--	---	--	-------	-------	------	-------	------

Tabelist 9 saab järeldada, et kõik ennustusprogrammid peale SPINUSE arvestasid ennustamisel molekuli sümmeetriat. Sealjuures NMRDB, MarvinSketch ja PERCH MMS eristasid H-3 ja H-7 vesinike *endo*- ja *ekso*-asendite erinevust. Kõige täpsema üldise ennustuse tegi selle ühendi kohta PERCH MMS, mille suurim viga signaali ennustamisel oli 0.11 ppm. NMRShiftDB H-3 ja H-7 *endo*-asendi vesiniku ennustus langes kokku reaalselt mõõdetud väärtusega.

## 5.9 Diketoon

Süstemaatiline nimetus: (1S,5S)-2,6-Dioksabitsülo[3.3.0]oktaan-4,8-dioon

Brutovalem: C<sub>6</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub>



Joonis 15. Diketooni struktuurivalem

Tabel 10. Ennustatud spektrite keemilised nihked võrreldes reaalselt mõõdetud diketooni spektriga

		Mõõdetud spektrist [25]	SPINUS	NMRDB	Marvin- Sketch	NMRShiftDB	PERCH MMS
<sup>1</sup> H keemilised nihked, ppm	δ( <u>H</u> -1)	4.62	4.92	4.70	4.64	4.34	5.03
	δ( <u>H</u> -3 <sub>endo</sub> )	4.10	4.48	4.49	4.63	4.02	4.22
	δ( <u>H</u> -3 <sub>ekso</sub> )	4.26	4.53	4.74	4.43	4.02	4.29
	δ( <u>H</u> -4)	X	X	X	X	X	X



	$\delta(\underline{H-5})$	4.62	4.92	4.70	4.64	4.34	5.03
	$\delta(\underline{H-7}_{\text{endo}})$	4.10	4.48	4.49	4.63	4.02	4.22
	$\delta(\underline{H-7}_{\text{ekso}})$	4.26	4.53	4.74	4.43	4.02	4.29
	$\delta(\underline{H-8})$	X	X	X	X	X	X
	Keskmine erinevus mõõdetud väärtusest		7,4%	7,5%	5,8%	-4,5%	4,2%

Diketooni jaoks ennustatud keemilised nihked ei ole ühelgi juhul lähedal täielikule kokkulangemisele reaalselt mõõdetud spektriga. Parimal juhul on saadud ühe signaali keemiline nihe päris lähedale (MarvinSketchi ennustus H-1 ja H-5 signaalide kohta erineb 0.02 ppm), kuid mitte üksi ennustusprogramm ei paku täielikult usaldusväärset tulemust.

## 5.9 Kokkuvõtte ennustatud spektritest

Erinevate ennustusprogrammide kasutamisel sai täheldada, et üks-ühele sarnast ennustust reaalselt mõõdetud spektritega ei saadud. Võrreldes spektri mõõtmist ning sellele järgnevat signaalide omistamist, on ennustusprogramme lihtsam kasutada. Programmide abil on võimalik siduda nende poolt ennustatud keemilised nihked kergesti struktuuriga, sest tihti kasutatakse 3D-mudelit, mis näitab valitud aatomi ennustatud keemilist nihet ja ka ruumilist paiknemist. Lihtsamate ühendiklasside puhul võivad eriti andmebaasidel põhinevad ennustusprogrammid olla üsna täpsed, sest salvestatud on rohkelt võrdlusühendeid. Õpikutes levinud näide etanooli  $^1\text{H}$  TMR spektrist (kolm piiki:  $\underline{\text{CH}_3}$ ,  $\underline{\text{CH}_2}$  ja  $\underline{\text{OH}}$ ) võib aga osade programmide ennustusspektrina olla ühe piigi võrra „vaesem“, sest ennustamisel ei arvestata võimalikke liikuvaid vesinikke (nt OH-rühm). Kasutatud programmidest ei ennustanud liikuvaid vesinikke SPINUS ja NMRDB.

MarvinSketchi ennustustest oli näha, et erinevad asendajad avaldavad rohkem mõju kui *endo-ekso* asendite paiknemine. Kõige paremini tuli see välja kolme sarnase, kuid siiski erineva ühendi ennustusspektrist – isosorbiidi, isomanniidi ja isoidiidi ennustatud spektrite keemilised nihked olid kõigil kolmel juhul ühesugused.

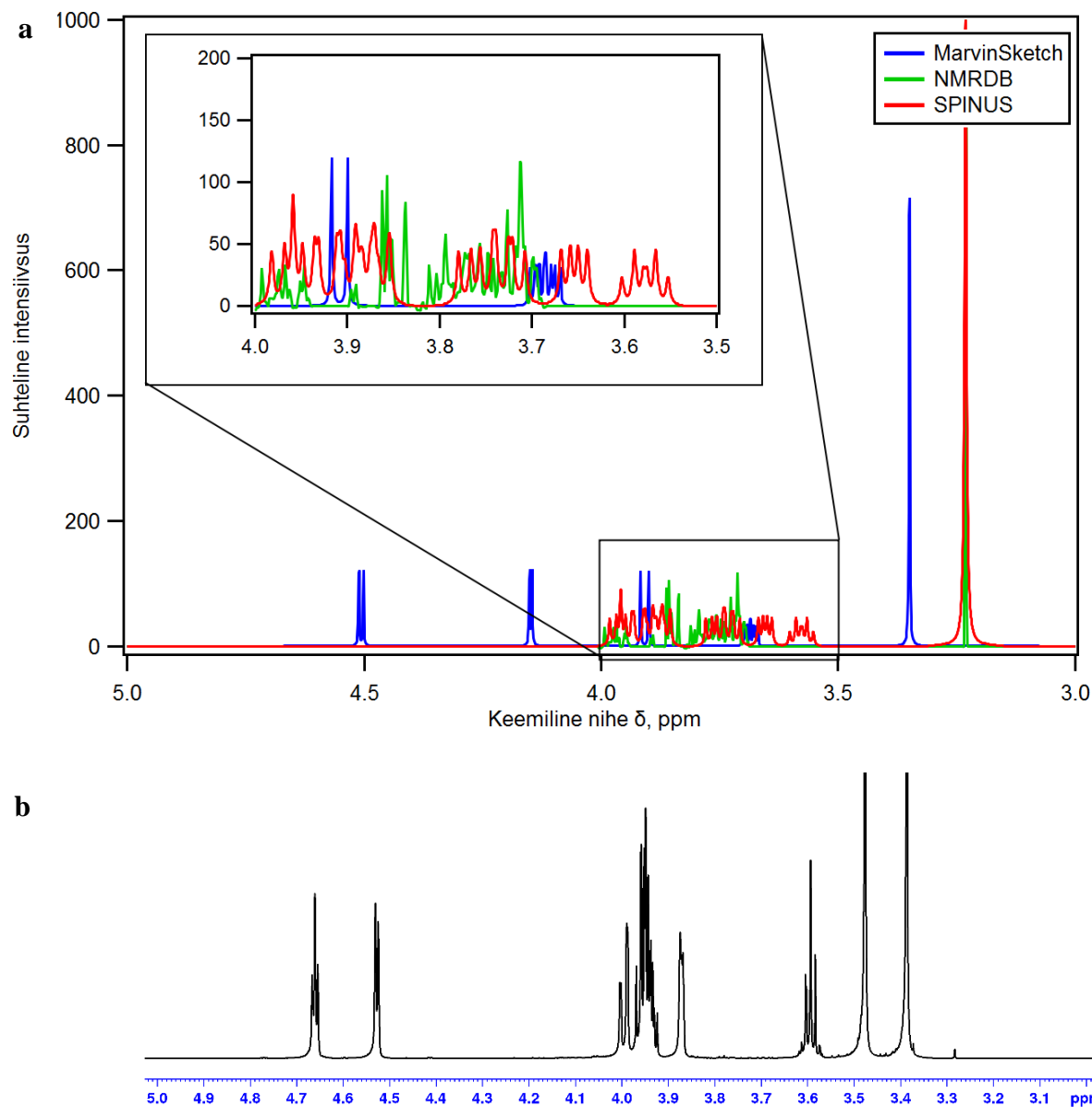
Elektronegatiivsed asendajad muudavad neile lähedalasuvate aatomite keemilisi nihkeid suuremaks, sest elektronide varjestus uuritavatele tuumadele väheneb. Valimisse kuulus kaks

ühendit, mille põhjal sai kontrollida, kas niisugune asendajate efekt vastab ka tegelikkusele. Isoidiidi dikloriidi ja isoidiidi dibromiidi asendusrühmale keemiliste sidemete kaudu kõige lähemal asuvate vesinike nihked reaalselt mõõdetud spektrist erinesid üksteisest 0.03 ppm võrra, teiste vesinike nihete erinevus oli 0.20 ppm lähedal, kusjuures dibromiidi keemiliste nihete väärtused olid suuremad. Võiks eeldada, et isoidiidi dikloriidi keemilised nihked on kõrgemad, sest kloor on broomist elektronegatiivsem, kuid antud juhul avaldab asendaja suurus (Br vs Cl) olulisemat mõju.

Kõikide ennustusprogrammide kohta tuli valimi peale vaid kolm kokkulangevat ennustust, üks isoidiidi dibromiidi *ekso*-asendis paiknevate H-3 ja H-7 vesinike kohta, teine isosorbiidi ditosülaadi *endo*-asendis paikneva H-3 vesiniku kohta ning kolmas isomanniidi diatsetaadi *endo*-asendis paiknevate H-3 ja H-7 vesinike kohta. Kõik kokkulangevad ennustused saadi NMRShiftDB kasutamisel. Tundub tõenäoline, et kokkulangevus on juhuslik, sest programm pakkus ühesuguseid keemilisi nihkeid nii *endo*- kui ka *ekso*-vesinikele.

Kui võrrelda kõikide valimisse kuulunud ühendite ennustatud spektreid reaalselt mõõdetutega, andis kõige lähedasemad tulemused MarvinSketchi kasutamine. Siiski ei anna ennustusprogrammid veel reaalselt mõõdetud spektritega võrreldud tulemust. Seda kirjeldab hästi ainult kaks kokkulangevust keemiliste nihete osas, mis olid tõenäoliselt juhuslikud.

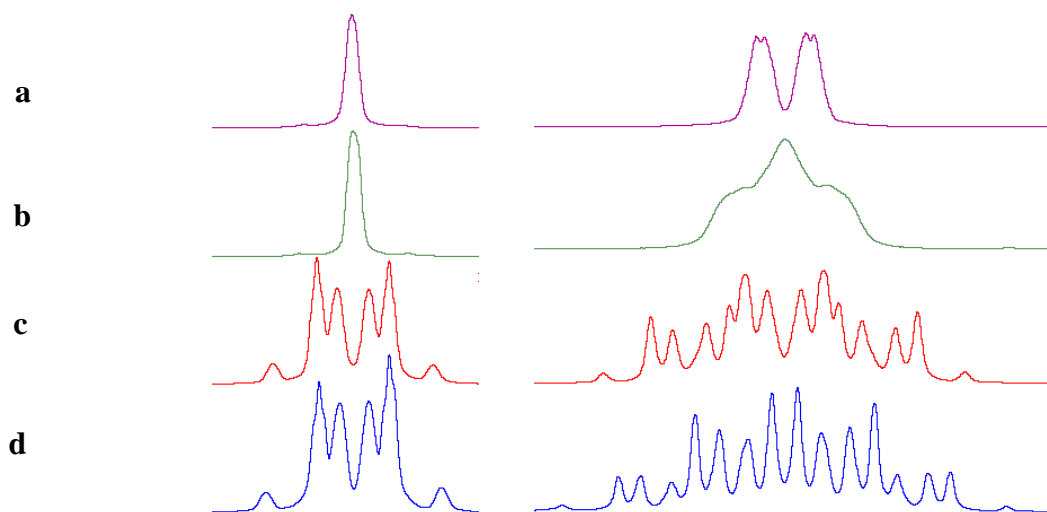
SPINUSe, NMRDB ja MarvinSketchi ennustatud isosorbiidi dimetüüleetri spektrite erinevused on näha jooniselt 15a. Reaalselt mõõdetud sama ühendi spektri suurendus bitsükli jaoks oluliste signaalide vahemikus on toodud joonisel 15b. Kõikide ühendite reaalselt mõõdetud spektrite suuendused piirkonnas 3–5 ppm on toodud Lisas 1.



**Joonis 16.** Isosorbiidi dimetüüleetri ennustatud spektrite (a) ja realselt mõõdetud spektri (b) võrdlus

Juhul kui pole teada, kas tegemist on isosorbiidse, isomanniidse või isoidiidse diasendatud ühendiga, saab seda määrata spektri signaalide arvu ja H-1, H-5, H-4 ja H-8 vesinikele vastavate signaalide järgi. Kui ühend on isosorbiidne, on kõik aatomid erinevad ning spektrisse tekib 8 signaali bitsükli vesinikest. Kui ühend on isomanniidne või isoidiidne, on molekul sümmeetriline ning bitsükli vesinikud annavad 4 signaali. Et eristada isomanniidset ühendit isoidiidsest, tuleb jälgida H-1, H-5 ja H-4, H-8 vesinikele vastavate signaalide kuju. Isomanniidse ühendi korral on

näha multipllettides rohkem lõhenemisi kui isoidiidsetes ühendites. Joonisel 17 on toodud võrdlus multiplleti kujudes erinevate isomanniidsete ja isoidiidsete diasendatud ühendite korral.



**Joonis 17.** Vasakul on toodud H-1 ja H-5 vesinikele vastava signaali kujud ühendite **a–d** korral, paremal H-4 ja H-8 vesinikele vastava signaali kujud. Ühend **a** – isoidiidi dikloriid; ühend **b** – isoidiid; ühend **c** – isomanniidi diatsetaat; ühend **d** – isomanniid

Sama asendusrühmaga 4,8-diasendatud isomanniidset või isoidiidset ühendit saab üsna kergelt eristada erinevate asendusrühmadega 4,8-diasendatud ühenditest. Kui sama asendusrühmaga diasendatud ühenditel vastavad kõik bitsükli vesinikspektri piigid kahele vesinikule, siis erinevate asendusrühmade puhul kaob molekuli sümmeetria ning on võimalik tuvastada rohkem piike, eelkõige on näha erinevus H-1 ja H-5 signaali lahknemises.

Teema edasiseks arendamiseks võib laiendada valimit ning suurendada kasutatavate ennustusprogrammide arvu litsentsipõhiste tarkvaradega. Valimi laiendamiseks saab kaasata rohkem erinevate asendusrühmadega ühendeid ning uurida erinevusi samade asendusrühmadega IS, IM ja II derivaatide jaoks. Lisaks võib kaasata lisaks 4,8-diasendatud ühenditele neid, kus asendusrühmad paiknevad C-3 ja C-7 küljes. Tulevikus võib lisaks vesiniku keemilistele nihetele uurida ka  $^{13}\text{C}$  keemilisi nihkeid,  $^1\text{H}$ - $^1\text{H}$  sidestuskonstante ja  $^1\text{H}$ - $^{13}\text{C}$  sidestuskonstante.

## 6 Kokkuvõte

Käesoleva töö eesmärgiks oli uurida erinevaid TMR spektreid ennustavaid programme ning võrrelda ennustatud keemiliste nihete väärtust reaalselt mõõdetud ühendite spektrist saadud andmetega. Valimisse kuulus nii ühendeid, mida saab kommertsiaalselt osta, kui ka neid, mis on saadud sünteesi tulemusel. Töö teema on oluline, sest uuritud ühendite  $^1\text{H}$  TMR spektreid on võrdlemisi keerukas interpreteerida.

Töö raames tutvuti erialakirjandusega, kus käsitleti sarnaseid ühendeid või erinevaid ennustusprogramme ning tehti valik uuritavate ühendite ja ennustusprogrammide osas. Valimisse kuulunud ühendite vesinikspektrite ennustamiseks kasutati viit erinevat programmi. Kasutatud viiest ennustusprogrammist näitas parimaid tulemusi MarvinSketch, kuid ükski programm veel reaalselt mõõdetud spektritele konkurentsi ei pakkunud. Täiesti kokkulangevad tulemused reaalselt mõõdetud spektriga saadi kolme erineva ühendi kolme vesiniku signaalide kohta, kuid see oli tõenäoliselt juhuslik.

Märksõnad: tuumamagnetresonantsspektroskoopia, 1,4:3,6-dianhüdrokeksitoolid, spektrite ennustamine

CERCS: P260 Tahke aine: elektrooniline struktuur, elektrilised, magneetilised ja optilised omadused, ülijuhtivus, magnetresonants, spektroskoopia

## 7 Summary

Prediction of nuclear magnetic resonance spectra of 2,6-dioxabicyclo[3.3.0]octane  
4,8-disubstituted derivatives by freeware software and databases

Ruti Kirikmäe

The aim of this research was to study different programmes which can predict NMR spectra and compare the predicted chemical shifts with actually measured spectra. Selected compounds included commercially available substances as well as synthesized compounds. It is comparatively difficult to interpret  $^1\text{H}$  NMR spectra from these compounds, thereby the topic of this BSc thesis is relevant.

Selected compounds and predicting programmes were chosen after researching relevant literature on the subject. Nine compounds and five prediction programmes were selected for this study. From five different prediction programmes used, best results were given by MarvinSketch. However, none of the programmes could predict exactly spectra from given compounds. Predicted values matched only three times with measured chemical shifts from measured spectra, but it was likely coincidental.

Keywords: Nuclear magnetic resonance spectroscopy, 1,4:3,6-dianhydrohexitols, prediction of spectra

CERCS: P260 Condensed matter: electronic structure, electrical, magnetic and optical properties, superconductors, magnetic resonance, relaxation, spectroscopy

## 8 Kasutatud kirjandus

1. Stoss, P., Hemmer, R. 1,4:3,6-dianhydrohexitols. *Advances in Carbohydrate Chemistry and Biochemistry*, **1991**, 49, 93-173.
2. Lambert, J. B., Mazzola, E. P. *Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy: An Introduction to Principles, Applications, and Experimental Methods*; Pearson Education, Inc., 2004.
3. Hore, P. J. *Nuclear Magnetic Resonance*, reprint; Oxford University Press, 2011.
4. Hopton, F. J., Thomas, G. H. S. Conformations of some dianhydrohexitols. *Can. J. Chem.*, **1969**, 47, 2395-2401.
5. Moss, G. P. Basic Terminology of Stereochemistry. *Pure & Appl. Chem.*, **1996**, 68, 2193-2222.
6. Sygusch, J. *NMR Indirect Spin-Spin Coupling*;  
[http://esilrch1.esi.umontreal.ca/~syguschj/cours/BCM6200/bcm6200\\_NMR%20Indirect%20Spin-spin%20coupling.pdf](http://esilrch1.esi.umontreal.ca/~syguschj/cours/BCM6200/bcm6200_NMR%20Indirect%20Spin-spin%20coupling.pdf) viimati uuendatud 21.11.2015.
7. Toom, L. *Tuumamagnetresonantsspektroskoopia (TMR)*;  
[http://kodu.ut.ee/~laurit/AK2/LOKT.06.014\\_TMR\\_2015-04-28\\_LauriToom.pdf](http://kodu.ut.ee/~laurit/AK2/LOKT.06.014_TMR_2015-04-28_LauriToom.pdf). viimati uuendatud 28.04.2015
8. Findeisen, M., Berger, S. *50 and More Essential NMR Experiments: A Detailed Guide*; Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, 2014.
9. Karplus, M. Vicinal Proton Coupling in Nuclear Magnetic Resonance. *J. Am. Chem. Soc.*, **1963**, 85, 2870-2871.
10. Kaur, J., Brar, A. S. An approach to predict the  $^{13}\text{C}$  NMR chemical shifts of acrylonitrile copolymers using artificial neural Network. *European Polymer Journal*, **2007**, 43, 156-163.
11. Meiler, J., Meusinger, R., Will, M. Fast Determination of  $^{13}\text{C}$  NMR Chemical Shifts Using Artificial Neural Networks. *J. Chem. Inf. Comput. Sci.*, **2000**, 40, 1169-1176.
12. *NMR chemical shift model description*; [https://www.chemaxon.com/marvin-archive/6.0.1/marvin/help/calculations/nmr\\_model.html](https://www.chemaxon.com/marvin-archive/6.0.1/marvin/help/calculations/nmr_model.html) viimati alla laetud 22.05.2017.
13. Aires-de-Sousa, J., Hemmer, J., Gasteiger, J. Prediction of  $^1\text{H}$  NMR Chemical Shifts Using Neural Networks. *Analytical Chemistry*, **2002**, 74, 80-90.

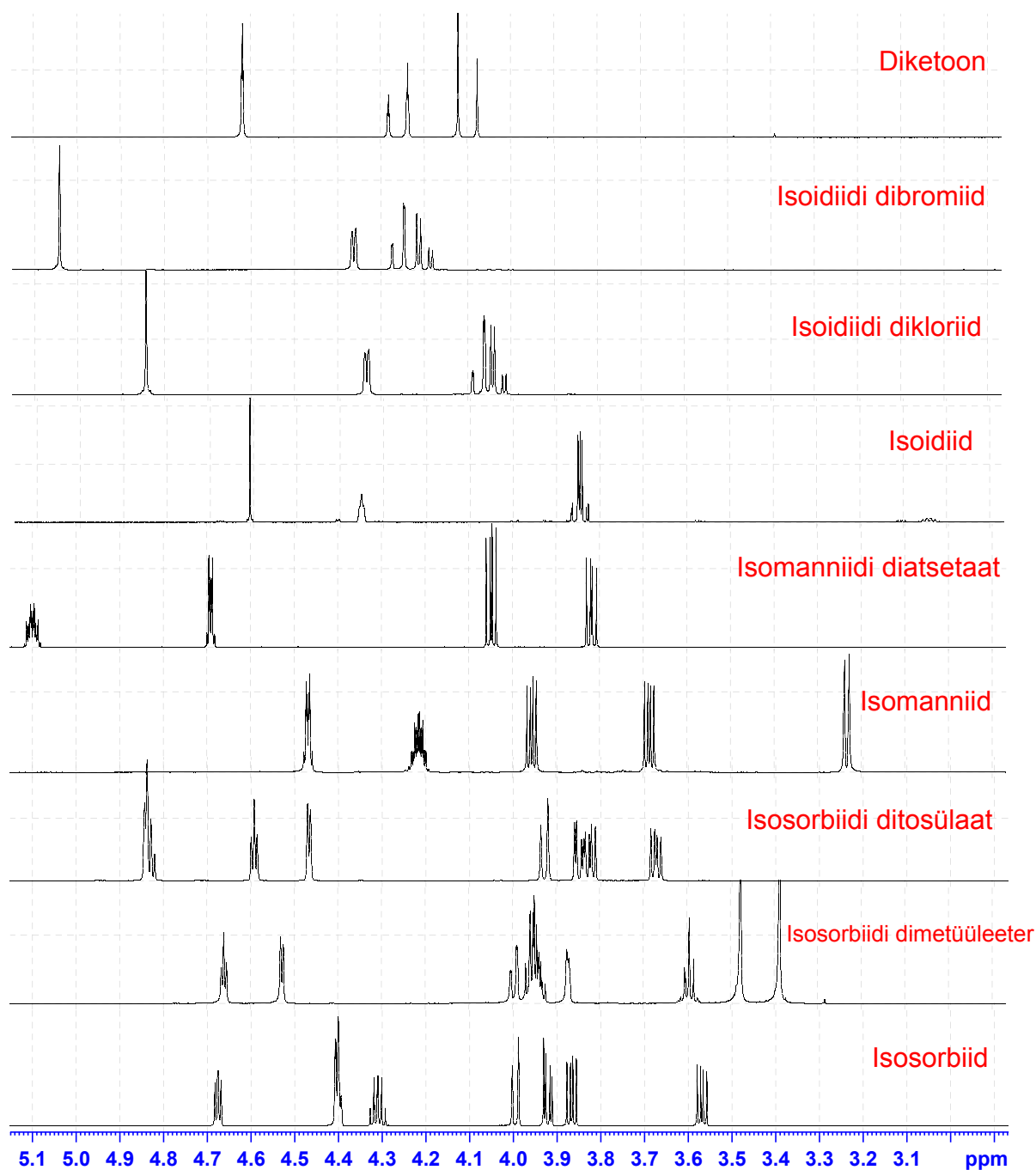
14. *SPINUS-WEB: Prediction of NMR spectra – <sup>1</sup>H NMR Chemical Shifts, Coupling Constants and Full Spectrum from the Molecular Structure*; <http://www2.chemie.uni-erlangen.de/services/spinus/>, viimati uuendatud 27.12.2011.
15. Roslund, M. U., Säwén, E., Landström, J., Rönnols, J., Jonsson, K. H. M., Lundborg, M., Svensson, M. V., Widmalm, G. Complete <sup>1</sup>H and <sup>13</sup>C NMR chemical shift assignments of mono- to tetrasaccharides as basis for NMR chemical shift predictions of oligosaccharides using the computer program CASPER. *Carbohydr. Res.*, **2011**, 346, 1311-1319.
16. *Simulate and predict NMR spectra*; <http://www.nmrdb.org/about/> viimati alla laetud 22.05.2017.
17. Steinbeck, C., Kuhn, S. NMRShiftDB – compound identification and structure elucidation support through a free community-built web database. *Phytochemistry*, **2004**, 65, 2711-2717.
18. *PERCH Solutions: PERCH Solutions & NMR Software*; <http://new.perchsolutions.com/> viimati alla laetud 23.05.2017.
19. *Overview CMC-assist – Assisted NMR Data Interpretation and Workflow Streamlining*; <https://www.bruker.com/products/mr/nmr/nmr-software/nmr-software/complete-molecular-confidence/cmc-assist/overview.html> viimati alla laetud 24.05.2017.
20. *Mnova NMRPredict Desktop*; <http://mestrelab.com/software/mnova/nmrpredict-desktop/> viimati alla laetud 24.05.2017.
21. *ACD/NMR Predictors – Fast and Accurate Prediction of NMR Spectra, Chemical Shifts, and Coupling Constants*; [http://www.acdlabs.com/products/adh/nmr/nmr\\_pred/](http://www.acdlabs.com/products/adh/nmr/nmr_pred/) viimati muudetud 08.02.2017.
22. *ChemOffice Professional – PerkinElmer Informatics Desktop Software*; [http://www.cambridgesoft.com/Ensemble\\_for\\_Chemistry/ChemOffice/ChemOfficeProfessional/Default.aspx](http://www.cambridgesoft.com/Ensemble_for_Chemistry/ChemOffice/ChemOfficeProfessional/Default.aspx) viimati alla laetud 24.05.2017.
23. Villo, P., Matt, L., Toom, L., Liblikas, I., Pehk, T., Vares, L. Hydroformylation of Olefinic Derivatives of Isosorbide and Isomannide. *J. Org. Chem.*, **2016**, 81, 7510-7517.
24. Heiter, J. (1*R*,4*R*,5*R*,8*R*)-4,8-dialküülamino-2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani derivaatide sünteesimeetodite uurimine. Bakalaureusetöö. Tartu Ülikool: Tartu, 2014.
25. Dubovik, J. Isosorbiidist kelaatsete endo,endo'-di-alküülamiinsete bitsükliliste ühendite süntees ja nende uurimine. Magistritöö. Tartu Ülikool: Tartu, 2013.



## 9 Lisad

1. Mõõdetud ühendite  $^1\text{H}$  TMR spektrid

## Lisa 1. Mõõdetud ühendite <sup>1</sup>H TMR spektrid



## **Lihtlitsents lõputöö reprodutseerimiseks ja lõputöö üldsusele kättesaadavaks tegemiseks**

Mina, \_\_\_\_\_ Ruti Kirikmäe \_\_\_\_\_,  
(*autori nimi*)

1. annan Tartu Ülikoolile tasuta loa (lihtlitsentsi) enda loodud teose  
\_\_\_\_\_ 2,6-dioksabitsüklo[3.3.0]oktaani \_\_\_\_\_ 4,8-diasendatud \_\_\_\_\_ derivaatide  
tuumamagnetresonantsspektrite ennustamine vabavaraliste tarkvarade ja andmebaaside abil  
\_\_\_\_\_,  
(*lõputöö pealkiri*)

mille juhendaja on \_\_\_\_\_ Lauri Toom, PhD \_\_\_\_\_,  
(*juhendaja nimi*)

- 1.1.reprodutseerimiseks säilitamise ja üldsusele kättesaadavaks tegemise eesmärgil, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace-is lisamise eesmärgil kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni;
- 1.2.üldsusele kättesaadavaks tegemiseks Tartu Ülikooli veebikeskkonna kaudu, sealhulgas digitaalarhiivi DSpace'i kaudu kuni autoriõiguse kehtivuse tähtaja lõppemiseni.
2. olen teadlik, et punktis 1 nimetatud õigused jäävad alles ka autorile.
3. kinnitan, et lihtlitsentsi andmisega ei rikuta teiste isikute intellektuaalomandi ega isikuandmete kaitse seadusest tulenevaid õigusi.

Tartus, **24.05.2017**